(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号 特開2000-109480 (P2000-109480A)

(43)公開日 平成12年4月18日(2000.4.18)

(51) Int.Cl.7	識別記号	FΙ	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/12		C 0 7 D 417/	12
A 6 1 K 31/40		Λ61K 31/	40
31/41		31/	41
	603		603
31/415		31/	415
	審査請求	未請求 請求項の	D数19 OL (全 21 頁) 最終頁に続く
(21)出顧番号	特顧平11-223580	(71)出顧人 (000002934
		Í	武田薬品工業株式会社
(22) 別顧日	平成11年8月6日(1999.8.6)	;	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
		(72)発明者 5	安間 常雄
(31)優先権主張番号	特願平10-225065	;	大阪府茨木市高川町20番5号
(32)優先日	平成10年8月7日(1998.8.7)	(72)発明者 (牧野 治彦
(33)優先権主張国	日本 (JP)	,	兵庫県川辺郡猪名川町岩葉 1.丁目17番地の
			8
		(72)発明者	森亮
			兵庫県尼崎市南武庫之共3丁目32番地の1
		(74)代理人 1	100114041
		5	弁理士 高橋 秀一 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ペンゾチエピン誘導体、その製造法および用途

(57)【要約】

【課題】骨疾患や軟骨疾患の予防治療剤として有用なベンゾチエピン誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】式

【化1】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R1は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R2およびR3はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩は、優れた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を示し、しかも、経口吸収性に優れているので、骨疾患や軟骨疾患の予防治療剤として有利に用いることができる。

【特許請求の範囲】 【請求項1】式 【化1】

$$\begin{array}{c|c}
 & R^2 \\
\hline
 & CON \\
\hline
 & R^3
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 & CCH_2 \\
 & R^3
\end{array}$$

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩。

【請求項2】環Aが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C $_{1-10}$ アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、式: $-O-(CH_2)m-O-(式中、mは1~4の整数を示す)で表わされるアルキレンジオキシ基および<math>C_{1-10}$ アルキルチオ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】環Aが、式 【化2】

[式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-10} アルキル基を示すかまたは R^4 および R^5 が一緒になって C_{1-4} アルキレン鎖を形成してもよい。]で表わされる基であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5~6員非芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】5~6員非芳香族複素環基が、少なくとも 1個の窒素原子を含む5~6員非芳香族複素環基である 請求項4記載の化合物。

【請求項6】5~6員非芳香族複素環基における5~6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである請求項5記載の化合物。

【請求項7】 R^1 で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が $1\sim3$ 個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジー C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシーカルボニルで

ある請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R^2 が水素原子であり、 R^3 が C_{1-3} アルキル基であり、 R^4 および R^5 が一緒になって C_{1-2} アルキレン鎖を形成する請求項3記載の化合物。

【請求項9】 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 および R^5 がそれぞれ C_{1-3} アルキル基である請求項3記載の化合物。

【請求項10】N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩。

【請求項11】式 【化3】

$$(CH_2)_{n}-R^{4}$$

$$R^{31}$$

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R1は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R2は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、R31は置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる光学活性化合物またはその塩。

【請求項12】式

【化4】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

【化5】

$$H_{N} - C_{1} - C_{1} - C_{1}$$

[式中、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素 環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよ い炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

【化6】

$$\begin{array}{c|c}
 & & & \\
\hline
 & & & \\
\hline$$

[式中の各記号は前記と同意義を有する。] で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項13】式

【化7】

[式中、R¹¹はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、1-メチルージオキソイミダゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリジニル、モノもしくはジオキソオキサゾリジニルまたはジオキソオキサジアゾリジニルを示す。]で表わされる化合物またはその塩。

【請求項14】請求項1に記載の化合物のプロドラッグ またはその塩。

【請求項15】式

【化8】

$$\begin{array}{c|c}
 & R^2 \\
 & CON - CH_2)_n - R^3 \\
 & R^3
\end{array}$$

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項16】骨形成促進剤である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】骨疾患の予防・治療剤である請求項15 記載の医薬組成物。

【請求項18】骨折の予防・治療剤である請求項15記 載の医薬組成物。

【請求項19】軟骨疾患予防・治療剤である請求項15 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、骨形成促進作用、 軟骨形成促進作用を有するベンゾチエピン誘導体、その 製造法およびそれを有効成分として含有してなる医薬組 成物に関する。

[0002]

【従来の技術】骨疾患は、骨の量的減少がある程度以上 になって、そのために何らかの症状または危険を起こし ている病的状態あるいは疾患である。例えば、骨疾患の 一つである骨粗鬆症の主要症状は脊椎の後彎、腰背骨な らびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端 等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収によ る骨破壊とがバランスを保ちながら繰り返されており、 骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な 役割を担っている。その骨形成と骨吸収による骨破壊と のバランスがくずれるとき、骨の量的減少を伴う。従 来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、 カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が 主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑 制剤を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が 不確実である場合もあり、十分な効果が得られていな い。これまでにベンゾチエピン誘導体が骨形成促進作用 を有していることが報告されている(特開平3-232 880号公報、特開平4-364179号公報、特開平 8-231569号公報)。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、しかも、経口剤として安定性、吸収性、体内利用性等が、より優れた骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬の開発が望まれている。

[0004]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ベンゾチエピン誘導体を種々合成し、その生物学的活性や薬理学的挙動につき鋭意研究したところ、ベンゾチエピン骨格の2位に式

【化9】

$$-CON$$
 $(CH_2)_0$
 $-R^1$

[式中、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素 環基を、R²はそれぞれ水素原子または置換基を有して いてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされ る基を有する化合物が、すぐれた骨形成促進作用、軟骨 形成促進作用を有し、しかも経口吸収性に優れているこ とを見いだした。本発明者らは、これらの知見に基づ き、さらに研究した結果、本発明を完成した。

【0005】本発明は、(1)式

【化10】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは $0\sim3$ の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)またはその塩、(2)環Aが、ハロゲン原子,ヒドロキシ基,C1-10アルキル基,C1-10アルコキシ基,式: $-O-(CH_2)m-O-(式中、mは1\sim4$ の整数を示す)で表わされるアルキレンジオキシ基およびC1-10アルキルチオ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子、C1-6アルキル基またはフェニル基である上記(1)項記載の化合物、

【0006】(3)環Aが、式 【化11】

[式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-10} アルキル基を示すかまたは R^4 および R^5 が一緒になって C_{1-4} アルキレン鎖を形成してもよい。]で表わされる基であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基である上記(1)項記載の化合物、

- (4) R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳 香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、 硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1な いし4個含む5~6員非芳香族複素環基である上記
- (1)項または(3)項記載の化合物、(5)5~6員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5~6員非芳香族複素環基である上記(4)項記載の化合物、(6)5~6員非芳香族複素環基における5~6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾアゾリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである上記(5)項記載の化合物。

【0007】(7) R^1 で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が $1\sim3$ 個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジー C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシーカルボニルである上記(1) 項記載の化合物、(8) R^2 が水素原子であり、 R^3 が C_{1-3} アルキル基であり、 R^4 および R^5 が一緒になって C_{1-2} アルキレン鎖を形成する上記

(3) 項記載の化合物、(9) R^2 および R^3 がそれぞれ 水素原子であり、 R^4 および R^5 がそれぞれ C_{1-3} アルキ ル基である上記(3) 項記載の化合物、(10) N- [4-(4-モルホリニルメチル) フェニル]-1.2, 4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5ーオキソー3-ベンゾチエピンー2ーカルボ キサミド、<math>N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5ーオキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、<math>N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル) フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5ーオキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩、

【0008】(11)式 【化12】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^{31} は置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる光学活性化合物またはその塩、

【0009】(12)式

【化13】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(II)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

【化14】

[式中、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素 環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよ い炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示 す。]で表わされる化合物(III)もしくはそのアミノ 基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させ ることを特徴とする式 【化15】

[式中の各記号は前記と同意義を有する。] で表わされる化合物(I)またはその塩の製造法、(13)式 【化16】

[式中、R¹¹はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアブリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダブリジニル、1-メチルージオキソイミダブリジニル、ジオキソオキサブリジニル、ジオキソオキサブリジニルまたはジオキソオキサブアブリジニルを示す。]で表わされる化合物(III')またはその塩、

【0010】(14)上記(1)項記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。(15)式 【化17】

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)またはその塩を含有してなる医薬組成物、(16)骨形成促進剤である上記(15)項記載の医薬組成物、(17)骨疾患の予防・治療剤である上記(15)項記載の医薬組成物、(18)骨折の予防・治療剤である上記(15)項記載の医薬組成物、および(19)軟骨疾患予防・治療剤である上記(15)記載の医薬組成物である。

[0011]

【発明の実施の形態】前記式において、環Aで示される 置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基と しては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ 基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていて もよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置 換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノーまたは ジーアルコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されて いてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキ ル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用い られ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4 個、好ましくは1ないし2個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

【0012】該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ 素,塩素,臭素,ヨウ素等が用いられる。該「置換され ていてもよいアルキル基」におけるアルキル基として は、好ましくは炭素数1~10のアルキル基(例えばメ チル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, イソ ブチル, sec-ブチル, tert-ブチル, ペンチル, イソペ ンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチ ル、ノニルまたはデシル等)及び炭素数3~7のシクロ アルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シ クロヘキシルまたはシクロヘプチル等) 等が用いられ、 これらは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭 素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基 (例、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, ブトキシ, へ キシルオキシ等), モノーまたはジー(炭素数1~6のア ルコキシ)ホスホリル基 (例えば、メトキシホスホリ ル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエ トキシホスホリルなど), ホスホノ基等で1~3個置換 されていてもよい。置換されたアルキル基の具体例とし ては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチ ル,トリクロロメチル,ヒドロキシメチル,2-ヒドロ キシエチル,メトキシエチル,1-メトキシエチル,2 ーメトキシエチル、2、2-ジエトキシエチル、2-ジ エトキシホスホリルエチル、ホスホノ基、ホスホノメチ ル等が挙げられる。

【0013】該「置換されていてもよい水酸基」におけ る置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、ア ルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ 基,アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ 基」としては、好ましくは炭素数1~10のアルコキシ 基(例、メトキシ,エトキシ,プロポキシ,ブトキシ, tert-プトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘ プチルオキシまたはノニルオキシ等)及び炭素数4~6 のシクロアルコキシ基(例 シクロブトキシ,シクロペ ントキシまたはシクロヘキシルオキシ等) が用いられ る。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭 素数2~10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキ シ, クロチルオキシ, 2-ペンテニルオキシ, 3-ヘキ セニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシまたは2 ーシクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。該「アラ ルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数6~19 のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数6~1 4のアリールー炭素数1~4のアルキルオキシ基(例 ベンジルオキシ,フェネチルオキシ等)が用いられる。 該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイ ルオキシ基、例えば炭素数2~10のアルカノイルオキ シ基(例 アセチルオキシ,プロピオニルオキシ,n-ブ チリルオキシ, ヘキサノイルオキシ等) が用いられる。 該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6

~14のアリールオキシ基(例 フェノキシ,ビフェニルオキシ等)が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したハロゲン原子,水酸基,炭素数1~6のアルコキシ基,モノーまたはジー(炭素数1~6のアルコキシ)ホスホリル基等で1~3個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ,2、2、2ートリフルオロエトキシ,ジフルオロメトキシ,2ーメトキシエトキシ,4ークロロベンジルオキシ,2ー(3,4ージメトキシフェニル)エトキシ等が挙げられる。

【0014】該「置換されていてもよいメルカプト基」 における置換されたメルカプト基としては、例えばアル キルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が用い られる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭 素数1~10のアルキルチオ基(例、メチルチオ,エチ ルチオ, プロピルチオ, ブチルチオ, ペンチルチオ, ヘ キシルチオ,ヘプチルチオ,ノニルチオ等)及び炭素数 4~6のシクロアルキルチオ基(例 シクロブチルチ オ,シクロペンチルチオ,シクロヘキシルチオ等)が用 いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましく は炭素数7~19のアラルキルチオ基、さらに好ましく は炭素数6~14のアリール-炭素数1~4のアルキル チオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が 用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくは アルカノイルチオ基、例えば炭素数2~10のアルカノ イルチオ基(例 アセチルチオ,プロピオニルチオ,n-ブチリルチオ, ヘキサノイルチオ等) が用いられる。こ れらの基はさらに例えば、前記したハロゲン原子、水酸 基, 炭素数1~6のアルコキシ基, モノーまたはジー (炭素数1~6のアルコキシ)ホスホリル基等で1~3個 置換されていてもよい。置換されたチオール基の具体例 としては、例えばトリフルオロメチルチオ, 2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4 -クロロベンジルチオ, 3,4-ジクロロベンジルチ オ, 4-フルオロベンジルチオ, 2-(3,4-ジメトキ シフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

【0015】該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、前記した炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基(例、アリル、ビニル、2~ペンテン~1~イル、3~ペンテン~1~イル、2~~キセン~1~イル、3~キセン~1~イル、2~シクロペンテニル、2~メチル~2~プロペン~1~イル、3~メチル~2~ブテン~1~イル等)、炭素数6~14のアリール基または炭素数7~19のアラルキル基が1または2個同一または異なって用いられ、これらの置換基は前記したハロゲン原子、炭素数1~6のアルコキシま、モノーまたはジー(炭素数1~6のアルコキシ)ホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチ

ルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたはN-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ、N、N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

【0016】該「アシル基」としては、有機カルボン酸 アシル基または炭素数1~6の炭化水素基(例、メチ ル, エチル, n-プロピル, ヘキシル, フェニル等) を有 するスルホン酸アシル基等が用いられる。該「有機カル ボン酸アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数1 ~10のアルキルーカルボニル基(例、アセチル、プロ ピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノ イル, オクタノイル, シクロブタンカルボニル, シクロ ヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等)、 炭素数2~10のアルケニルーカルボニル基(例、クロ トニル、2-シクロヘキセンカルボニル等)、炭素数6 ~14のアリール-カルボニル基(例、ベンゾイル 等),炭素数7~19のアラルキルーカルボニル基 (例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル 等),5または6員芳香族複素環カルボニル基(例、ニ コチノイル、4-チアゾリルカルボニル等),5または 6員芳香族複素環アセチル基(例、3-ピリジルアセチ ル、4-チアゾリルアセチル等)が用いられる。該「炭 素数1~6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」 としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル 等が用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前 記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキ シ基, アミノ基等で1~3個置換されていてもよい。ア シル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチ ル,トリクロロアセチル,4-メトキシブチリル,3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾ イル, 3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。 【0017】該「モノーまたはジーアルコキシホスホリ ル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシ ホスホリル, プロポキシホスホリル, イソプロポキシホ スホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホ リル, ヘキシルオキシホスホリル等のモノ-C₁₋₆アル コキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジ エトキシホスホリル,ジプロポキシホスホリル,ジイソ プロポキシホスホリル, ジブトキシホスホリル, ジペン チルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等 のジーC1-6アルコキシホスホリル基等が用いられる。 好ましくはジーC1-6アルコキシ基、例えばジメトキシ ホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホス ホリル, ジイソプロポキシホスホリル, エチレンジオキ シホスホリル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。 該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリー ル基としては、好ましくは炭素数6~14のアリール 基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が用いら

れ、これらは前記した炭素数 $1 \sim 10$ のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 $1 \sim 6$ のアルコキシ基等で $1 \sim 3$ 個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4 - 20ロフェニル、3,4 - 30メトキシフェニル、4 - 20ロヘキシルフェニル、5,6,7,8 - 71トラヒドロ- 2 - 71ル等が挙げられる。

【0018】該「置換されていてもよいアラルキル基」 におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7~ 19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチ ル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数 1~10のアルキル基,ハロゲン原子,水酸基、炭素数 1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよ い。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば 4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4 ーシクロヘキシルベンジル、5,6,7,8ーテトラヒド ロー2ーナフチルエチル等が挙げられる。該「置換され ていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基 としては、好ましくは窒素原子,酸素原子または/及び 硫黄原子を1~4個有する5~6員芳香族複素環基、例 えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オ キサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基 は前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原 子,水酸基,炭素数1~6のアルコキシ等で1~3個置 換されていてもよい。

【0019】2個のアルキル基がベンゼン環A上で互い

に隣接して置換されている場合、互いに連結して式:-(CH₂)_L - 〔式中、Lは3~5の整数を示す〕で表わさ れるアルキレン基(例、トリメチレン、テトラメチレ ン、ペンタメチレン等)を形成してもよく、2個のアル コキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式:-O-(CH₂)m-O-(式中、mは1~4の整数を示 す〕で表されるアルキレンジオキシ基(例、メチレンジ オキシ, エチレンジオキシ, トリメチレンジオキシ等) を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭 素原子とともに5~8員環が形成される。環Aの置換基 の好ましいものとしては、例えば、ハロゲン原子, C 1-10 アルキル基, C₁₋₁₀ アルコキシ基, 式: -O-(C H_2)m-O-(式中、mは1~4の整数を示す)で表わ されるアルキレンジオキシ基、C1-10アルキルチオ基等 が挙げられ、置換基の数は1または2個が好ましい。 【0020】上記式中、R1で示される置換基を有して いてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環と しては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれ たヘテロ原子を1ないし4個含む3~8員非芳香族複素 環が挙げられる。その例としては、オキシラン、アゼチ ジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒド ロフリン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラ ン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピ ペリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イ

ソチアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾリン、オキサジアゾリジン、オキサチアゾリジン、ジチアゾリジン、チアジアゾリジン等が挙げられる。なかでも、4~7員非芳香族複素環が好ましく、特に、5~6員非芳香族複素環が好ましい。

【0021】上記式中、置換基を有していてもよい非芳 香族複素環基における置換基としては、例えば(i)ハロ ゲン原子(例、フッ素,塩素,臭素,ヨウ素等),(ii) ヒドロキシもしくはオキソ、(iii)炭素数1~6のアル コキシ基(例、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, ブト キシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキ シ等), (iv)炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチ ル, sec-ブチル, tert-ブチル, ペンチル, イソペンチ ル,ネオペンチル,ヘキシル等)で置換されていてもよ いアミノ基(例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミ ノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミ ノ等), (v)アシル基(例、炭素数1~10のアルカノ イル基等)で置換されたアミノ基(例、アセチルアミ ノ,プロピオニルアミノ,ベンゾイルアミノ等), (vi) 炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカル バモイル基(例、カルバモイル、メチルカルバモイル、 ジメチルカルバモイル, ジエチルカルバモイル等), (vi i)炭素数1~6のアルコキシーカルボニル基(例、メト キシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカル ボニル等)等が挙げられる。置換基の数としては、1~ 4個が挙げられる。該置換基としては、ハロゲン原子、 ヒドロキシもしくはオキソ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ア ルコキシ、C₁₋₆アシル、アミノ、モノーもしくはジー C_{1-6} アルキルアミノ、モノーもしくはジー C_{1-6} アルキ ルスルホニル、カルボキシまたはC1-6アルコキシーカ ルボニルが好ましく、置換基の数としては1~3個が好 ましい。

【0022】該置換基を有していてもよい非芳香族複素 環基の具体例としては、例えば、オキシラニル、アゼチ ジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テ トラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒ ドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペ ラジニル、ホモピペリジル、4-オキソピペリジル、ピ ロリニル、イミダゾリジニル、4ーホルミルピペラジニ ル、4-メタンスルホニルピペラジニル、3-ヒドロキ シピロリジニル、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、ヒダ ントイン-3-イル、2,6-ジオキソピペリジニル、 1-メチルヒダントイン-3-イル、スクシンイミド、 2-オキサゾリドン-3-イル、2、4-ジオキソオキ サゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソオキサゾリジ ン-3-イル、1、1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イル、3、5-ジオキソー

1,2,4ーオキサジアゾリジン-2ーイル等の非芳香 族複素環基があげられる。これら非芳香族複素環基は、 ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1 個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該縮 合非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、クロマ ニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニ ル、チオクロマニル、イソチオクロマニル等が挙げられ る。

【0023】上記式中、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環として好ましいものとしては、少なくとも1個の窒素原子を含む5~6員非芳香族複素環、1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5~6員非芳香族複素環が挙げられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む5~6員非芳香族複素環として好ましいものとしては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペラジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、オキサゾリジン、チオモルホリン、モルホリンが挙げられる。該1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5~6員非芳香族環の好ましいものとしては、例えば、チアゾリジン、オキサゾリジン、チオモルホリン、モルホリン等が挙げられる。

【0024】上記式におけるR², R³, R³¹で示され る、また後述のR21で示される「置換基を有していても よい炭化水素基」における炭化水素基としては、前記し たと同様のアルキル基(好ましくは炭素数1~10のア ルキル基),アルケニル基(好ましくは炭素数2~10 のアルケニル基),アリール基(好ましくは炭素数6~ 14のアリール基),アラルキル基(好ましくは炭素数 7~19のアラルキル)等が用いられる。炭化水素基上 の置換基としては、前記したハロゲン原子, ジーC₁₋₆ アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等が用いられる。 上記「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化 水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イ ソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tert ーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘ キシル等の直鎖もしくは分枝状のClasアルキル基等が 好ましい。なかでも、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。上 記基R², R³, R²¹, R³¹としては、特に、無置換の炭 化水素基が好ましい。

【0025】上記式中、 R^4 および R^5 でそれぞれ示される C_{1-10} アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状のアルキル基等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましく、特に C_{1-4} アルキル基が好ましい。上記式中、 R^4 および R^5 が一緒になって形成する C_{1-4} アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。上記式中、nは0

~3の整数を示すが、なかでも、1または2が好ましい。上記式中、R¹¹はジオキソピロリジニル、モノまたはジオキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、1-メチルージオキソイミダゾリニル、ジオキソオキサゾリニル、ジオキソオキサジアゾリジニル等を示すが、なかでも、2,5-ジオキソピロリジニル、4-オキソピペリジニル、2,6-ジオキソピペリジニル、チアゾリジニル、チアゾリジニル、1-メチルー2,4-ジオキソイミダゾリニル、2,4-ジオキソオキサゾリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロー2H-イソチアゾリニルまたは2,4-ジオキソオキサジアゾリニルまたは2,4-ジオキソオキサジニルが好ましい。

【0026】本発明の式(1)の化合物は、式 【化18】

$$\begin{array}{c|c}
R^2 \\
\hline
(CII_2)_{\pi} - R^1 \\
S \\
R^{31}
\end{array}$$

[式中の各記号は前記と同意義を有する]で表わされる(2R,4S)配位の光学活性体が好ましい。さらに、(2S,4R)配位の化合物を実質的に含まず、光学純度が100%に近いほど好ましい。

【0027】本発明の化合物(I)は、下記反応式で示されるとおり、式(II)で表わされる化合物(その光学活性体を含む)、そのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩と、式(III)で表わされる化合物、そのアミノ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることによって製造される。

[0028]

【数1】

COOH

$$\begin{array}{c|c}
R^2 \\
HN - - - - (CH_2)_n - R^1
\end{array}$$
(III)

$$\begin{array}{c|c}
R^2 \\
CON - - - - - (CH_2)_n - R^1
\end{array}$$
(1)

【0029】式(II)で表わされる化合物(その光学活性体を含む)のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物(例、酸塩化物等);酸アジ化物;酸無水物[例えばジアルキルリン酸、フェニ

ルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロ ゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン 酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸 等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イ ソ酪酸ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリ クロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸 等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物;対 称酸無水物]、活性化アミド[例、イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール またはテトラゾールとの活性化アミド]、活性化エステ ル [例、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステ ル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、 プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、 トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエ ステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニ ルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニ ルエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメ チルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステ ル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等 の活性化エステル等];エステル[例, N, N - ジメチ ルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピ リドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキ シフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア ゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル]等が挙 げられる。これら反応性誘導体は、使用する式(II) で表わされる化合物の種類によって任意に選択すること ができる。式(II)で表わされる化合物の反応性誘導 体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム 塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシ ウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例え ばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン 塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N.N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のよう な塩基塩が挙げられる。

【0030】式(III)で表わされる化合物のアミノ基 における好適な反応性誘導体の例としては、例えば、式 (III)で表わされる化合物とアルデヒド、ケトン等の ようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッ フ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体; 式 (III)で表わされる化合物とビス(トリメチルシリ ル) アセトアミド、モノ (トリメチルシリル) アセトア ミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル 化合物との反応によって生成するシリル誘導体;式(II 1)で表わされる化合物と三塩化リンまたはホスゲンと の反応によって生成する誘導体等が挙げられる。上記 [数1]に示される本発明反応は、アルコール類(例、 メタノール、エタノール、nープロパノール、イソプロ パノール、n-ブタノール、3-ペンタノール等)、芳 香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン 等)、ハロゲン化炭化水素類(例、四塩化炭素、1,2

ージクロルエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、モ ノクロロメタン、塩化エチレン等)、飽和炭化水素類 (例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エー テル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 ジオキサン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル 等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン 等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニト リル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド 等)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N -ジメチルアセトアミド等)、エステル類(例、酢酸メ チル、酢酸エチル等)、カルボン酸類(例、酢酸、プロ ピオン酸)、三級アミン類(例、ピリジン等)等の反応 に悪影響を及ぼさない有機溶媒や、これらの常用の溶媒 と水との混合物中で行なわれる。特に、水、例えばメタ ノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオ キサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタ ン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、 N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用 の溶媒中で行うのが好ましい。

【0031】本反応において、式(II)で表わされる 化合物を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合に は、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド; N - シ クロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミ ド: N-シクロヘキシルーN'-(4-ジエチルアミノ シクロヘキシル) カルボジイミド; N, N' - ジエチルカ ルボジイミド、N,N'ージイソプロピルカルボジイミ ド、N-エチルーN'-(3-ジメチルアミノプロピ ル) カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス(2-メ チルイミダゾール);ペンタメチレンケテン-N-シク ロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキ シルイミン:エトキシアセチレン:1-アルコキシ-1 - クロロエチレン; 亜リン酸トリアルキル; ポリリン酸 エチル;ポリリン酸イソプロピル;オキシ塩化リン;ジ フェニルホスホリルアジド;塩化チオニル;塩化オキサ リル;例えばクロロギ酸エチル;クロロギ酸イソプロピ ル等のハロギ酸低級アルキル;トリフェニルホスフィ ン;2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリ ウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソ オキサゾリウムヒドロキシド分子内塩; N-ヒドロキシ ベンゾトリアゾール;1-(p-クロロベンゼンスルホ ニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾー ル; N, N' -ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホ スゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン 等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試 薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うと、反 応が促進されるので、好ましい。

【 0032】本反応は、また、アルカリ金属炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム)、トリ(C_{1-4})アルキル アミン(例、トリメチルアミン)、ピリジン、 $N-(C_{1-4})$ -アルキルモルホリン(例、N-メチルモルホリ ン)、N,N-ジ(C₁₋₄)アルキルベンジルアミン(N,N-ジメチルベンジルアミン)等の無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下(約-10~120℃、好ましくは約-5~50℃)に反応が行われる。反応時間は通常約0.5時間~約100時間、好ましくは約1時間~約50時間である。式(III)で表される化合物に、本反応に妨げとなる他の活性な置換基が存在する場合には、本反応に付す前に、通常の方法に従って当該置換基を保護し、本反応の終了後に脱保護することが好ましい。

【0033】このようにして得られる化合物(I)またはその塩は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。式(II)で表わされる化合物またはそれらのカルボキシ基における反応性誘導体(本発明方法において、原料化合物として用いられる)は、自体公知の方法、例えば、特開平08-231569号公報に開示されている方法またはそれに準じる方法により製造することができる。

【0034】式(III)で表わされる化合物において、nが1であり、R¹で示される非芳香族複素環基が窒素原子において結合手を有している化合物は、下記反応式に示す方法もしくはそれに準じる方法、あるいは後述の参考例に記載する方法もしくはそれに準じる方法で製造することができる。

[0035]

【数2】

【0036】すなわち、第1工程は、4-二トロフェニルアルキルハライドと置換基を有していてもよい非芳香族複素環(HR¹¹で示される。R¹¹は、窒素原子において結合手を有する非芳香族複素環基を示す。)とを塩基の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行われる。4-ニトロフェニルハライドとしては、4-ニトロ

ベンジルクロリド等が挙げられる。該塩基の好ましいも のとしては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム 等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1.8-ジアザビシクロ [5,4,0] ウンデセン-7-エン(D BU)等の有機塩基等が挙げられる。溶媒としては、例 えば、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン 等)、ニトリル類(例、アセトニリル)、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン)、エステル類(例、酢酸エ チル)、アミド類(例、N.N-ジメチルホルムアミ ド)などが挙げられる。反応温度は、約0~60℃であ る。反応時間は、約0.5~50時間である。第2工程 では、還元反応が行われる。還元反応に用いる還元剤と しては、たとえば金属(例、鉄、亜鉛、亜鉛アマルガム 等) またはクロム化合物の塩(例、塩化第一クロム、酢 酸第一クロム等)と有機または無機酸(例、酢酸、プロ ピオン酸、塩酸等)との組み合わせ;金属触媒(例、パ ラジウム炭素、ラネーニッケル等)の存在下での接触還 元などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例え ば、アルコール類(例、メタノール、エタノール)、エ ーテル類(例、テトラヒドフラン)、エステル類(例、 酢酸エチル)、カルボン酸類(例、酢酸)などが挙げら れる。反応温度は約0~60℃である。反応時間は、約 0.5~50時間である。第3工程において、アミノ基 に基R21(R21は、置換基を有していてもよい炭化水素 基を示す。)を導入するには、例えば、Bulletin de la Societe Chimique de France Partie 2, 1970, Issue 5, 1901-1907 に記載の方法と同様の方法またはこれに 準じる方法により行なうことができる。

【0037】化合物(III) [化合物(III')を含む。]は、本発明の化合物(I)を製造するための原料化合物として用いることができる。

【0038】本発明の原料化合物(II)、(III)や目 的化合物(I)の塩としては、薬学的に許容される塩が 好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無 機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸 との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例と しては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカ リ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカ リ土類金属塩:ならびにアルミニウム塩、アンモニウム 塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例として は、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリ ジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミ ン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げ られる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩 酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げ られる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ 酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、 酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、 メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエン

スルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0039】本発明の化合物(I)のプロドラッグは、

生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応に

より化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に 酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化 する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合 物(I)に変化する化合物をいう。本発明の化合物 (I)のプロドラッグとしては、化合物(I)が置換基 としてアミノ基を有する場合にそのアミノ基がアシル 化、アルキル化、リン酸化された化合物;化合物(I) が置換基として水酸基を有する場合にその水酸基がアシ ル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物; 化合物(I)が置換基としてカルボキシル基を有する場 合にそのカルボキシル基がエステル化、アミド化された 化合物等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方 法によって化合物(I)から製造することができる。ま た、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990 年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から19 8頁に記載されているような、生理的条件で化合物

(I) に変化するものであってもよい。

【0040】本発明の化合物(I)またはその塩は、強 力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制 作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定 性、吸収性(特に、経口吸収性)、体内利用性等の臨床 上有用な性質に優れている。しかも、毒性は低い。従っ て、本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物 (例、ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウ シ、ブタ等)における種々の骨疾患、たとえば、骨粗鬆 症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマ チ、軟骨が関与する変形性膝関節炎の予防ならびに治療 のために使用される。本発明の化合物(I)またはその 塩は、優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性を示す ことから、優れた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を 有し、骨粗鬆症を含む代謝性骨疾患、代謝性軟骨疾患の 予防治療薬として有用である。また、このような作用を 有する本発明の化合物(I)またはその塩を含有する骨 形成促進剤および軟骨形成促進剤は、整形外科領域にお ける骨折、再骨折、骨欠損、骨軟化症、骨ベーチェット 病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎 (例えば、変形性膝関節炎)、軟骨が関与する変形性関 節症などの骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬として、多発 性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤と して、用いることができる。さらに、歯科領域において は、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修 復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復な どにも応用が期待できる。

【0041】本発明の化合物(I)またはその塩を、たとえば骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症等の予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与の場合、成人(体重50kg)1人当たり活性成分[本発明の化合物(I)またはその塩]として、約5から1000mg、好ましくは約10から500mgであり、1から3回に分けて投与する。非経口投与の場合、成人(体重50kg)1人当たり活性成分[本発明の化合物(I)またはその塩]として、約1から3000mg、好ましくは約10から300mgであり、1から3回に分けて投与する。

【0042】本発明の化合物(I)またはその塩は、他 の骨吸収抑制剤または骨形成促進剤と併用することがで きる。該併用剤としては、たとえば、ビタミンD₃類 (例、 1α -ヒドロキシビタミン D_3 、 1α , 25-ジ ヒドロキシビタミンD₃,フロカルシトリオール、セカ ルシフェロール等)、カルシトニン類(例、ウナギカル シトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アビ カトニン等)、ビスホスホン酸類(例、エチドロネー ト、シマドロネート、アレンドロネート、チルドロネー ト、リセドロネート、クロドロネート等)、性ホルモン 関連化合物(例、チボロン、エストラジオール、オサテ ロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキ シフェン、タモキシフェン、ミフェブリストン等)、イ プリフラボン、ビタミンK。(例、メナテトレノン)、 フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン (PTH) 類 (例、PTH(1-34), PTH(1-84), PT H(1-36)等)が挙げられる。

【0043】本発明の化合物(I)またはその塩は、薬 学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆 粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤 などの液状製剤として経口または非経口的に投与するこ とができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤(クレ ーム剤も含む)、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液 剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とするこ ともできる。薬学的に許容される担体としては、製剤素 材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いら れ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊 剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等 張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また 必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、 甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤 の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニト ール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など が挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステ アリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タル ク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な 例としては、例えば結晶セルロース、α化でんぷん、白 糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロ

ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロー ス、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の 好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチル セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、 クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタ ーチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロー スなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば 注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロ ゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。 【0044】必要により、味のマスキング、腸溶性ある いは持続性の目的のため、自体公知の方法でコーティン グすることにより、経口投与製剤とすることもできる。 そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロ ピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシ メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポ リオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニ ックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロ キシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシ メチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギ ット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル 酸共重合体) などが用いられる。

【0045】溶解補助剤の好適な例としては、例えばポ リエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マ ンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスア ミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、 炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられ る。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルト リエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリ ルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウ ム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリ ン、などの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、 ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナ トリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロ ース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピ ルセルロースなどの親水性高分子物質などが挙げられ る。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウ ム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。 緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、 炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無 痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコール などが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えば パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベ ンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢 酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例 としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げ られる。

【0046】本発明の化合物(I)またはその塩は、上述のような通常の製剤化技術による製剤としてばかりではなく、徐放化の技術によって徐放性製剤として用いることもできる。徐放性製剤の製造法としては、例えば特

開平9-263545号公報に記載されるように、乳酸-グリコール酸共重合物等の脂肪族ポリエステルに水中 乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法等の方法により分散させる方法が挙げられる。これらの方法によって得られる徐 放性製剤は、例えばマイクロカプセル、またはマイクロ スフェアの懸濁液として、局所的に投与することができる。また、本発明の化合物(I)またはその塩は、特開 平10-338646号公報に記載されるように、ポリ エチレングリコールと共に医薬組成物へ配合されること も好ましい。

【0047】さらに、関節腔内へ局所投与剤として直接 投与するような場合には、注射用ヒアルロン酸製剤(例 えば、科研製薬製:アルツ注)を分散媒として、化合物 (I) またはその塩を分散することにより調製すること ができる。分散媒中に用いられるヒアルロン酸は、その 非毒性塩を用いてもよく、その例としてはナトリウム、 カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシ ウムなどのアルカリ土類金属塩があげられ、とりわけナ トリウム塩が好ましく用いられる。ヒアルロン酸および その非毒性塩としては分子量約20万~500万(粘度 法)、好ましくは約50万~300万、さらに好ましく は約70万~250万のものが用いられる。本分散剤に おけるヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムの最 終濃度は1%(w/v)未満が粘度として適当であり各 種操作、投与の容易さなどの点で好ましく、とりわけ約 0.02~1%未満が好ましく、さらに好ましくは約0. 1~1%(w/v)である。上記分散媒には、自体公知 の方法により、pH調節剤、局所麻酔剤、抗生物質、溶 解補助剤、等張化剤、吸着防止剤、グリコサミノグリカ ン、多糖類などを含有させてもよい。その好ましい例と しては、マンニトール、ソルビトール、食塩、グリシ ン、酢酸アンモニウム、あるいは実質的に薬理活性を示 さずに体液内に注入しうる水溶性蛋白などが挙げられ る。該グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、 コンドロイチン、コンドロイチン硫酸A,コンドロイチ ン硫酸C,デルマタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、 ケラタン硫酸などが挙げられる。該多糖類としては、ア ルギニン酸のような酸性多糖類が挙げられる。上記水溶 性蛋白としては、水、生理食塩水または緩衝液に溶解す るものであればよく、例えばヒト血清アルブミン、ヒト 血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチンなどが挙げられ る。分散媒中に水溶性蛋白を含有する場合の該水溶性蛋 白の含有量としては、一回投与の製剤あたり、好ましく は0.05~50mg、さらに0.5~20mgが好まし く、より好ましくは0.75~10mgである。上記p H調節剤としては、たとえばグリシン、酢酸アンモニウ ム、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられ る。上記局所麻酔剤としては、例えばクロロブタノー ル、塩酸キシロカインなどが挙げられる。上記抗生物質 としては、たとえばゲンタマイシンなどが挙げられる。

上記溶解補助剤としては、例えばグリセリン、ボリエチレングリコール400などが挙げられる。上記等張化剤としては、たとえばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどが挙げられる。上記吸着防止剤としては、たとえばボリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどが挙げられる。また、該製剤は、リン酸またはその塩(例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等)を含有していてもよい。注射剤にリン酸またはその塩が含まれる場合、その注射剤中のリン酸ナトリウムあるいはリン酸カリウムの濃度は約0.1 mMないし500mMであり、約1 mMないし100 mMのときが好ましい。

[0048]

【実施例】以下に参考例、実施例および試験例を挙げ、 本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限 定されるものではない。

参考例1

3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジンの製造:4-ニトロベンジルブロミド(8.00g)および炭酸カリウム(7.68g)の<math>N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(80m1)溶液に2,4-チアゾリジンジオン(6.51g)を加え室温で14時

間撹拌した。不溶物を沪別した後、母液を減圧下に濃縮した。残液を酢酸エチルに溶解させ、希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄した。乾燥(MgSO4)後に溶媒を減圧下留去し、折出した結晶を減圧沪過し、3-(4-2)0 トロベンジル)-20 (4-20 トロベンジル)と酢酸エチル(4-20 の 4-20 の 4-

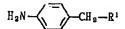
¹ H N M R (C D C l_3) δ :3.60–3.80 (2H, m), 3.90 (2 H, s), 4.65 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2 H, d, J = 8.4Hz).

【0049】参考例2~8

参考例1と同様の方法で、次の[表1]の化合物を得た。

[0050]

【表1】



参考例 No.	R1 ·	収率 第一工程/ 第二工程	'H NMR (δ ppm in CDCl ₃)‡
2	-N	78/94	1. 91 (2H, quintet, J:6. 4Hz), 2. 64 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 55 · 3. 80 (2H, br). 4. 83 (2H, s). 6. 59 (2H, dlike, J: 8. 5Hz), 7. 22 (2H, dlike, J=8. 5Hz).
3	-N-CH ₈	70 (一貫収率)	2.97(3H, s), 3.82(2H, s), 4.53(2H, s), 6.62(2H, dt, J=8.2, 1.0 Hz), 7.24(2H, dt, J=8.2, 1.0 Hz).
4	-n	20 (一貨収率)	4. 39 (2H, s), 4. 86 (2H, s), 6. 51 (2H, d, J=8. OHz), 6. 98 (2H, d, J=8. OHz)
5	- 1	93/93	2. 67 (4H, s), 3. 67 (2H, s), 4. 54 (2H, s), 6. 60 (2H, d, I=8. OIIz), 7. 22 (2H, d, I=8. OHz)
6	N	69/16	2. 67 (8H, s), 3. 41 (2H, s), 6. 64 (2H, dt, J=8. 4, 1. 0 Hz), 7. 07 (2H, dt, J=8. 4, 1. 0 Hz).
7	- K	70/34	2. 94 (dt, J=6. 2, 1. 6 Hz), 3. 09 (2H, dt, J=6. 2, 1. 6 Hz), 3. 43 (2H, s), 4. 06 (2H, s), 6. 66 (2H, dt, J=8. 4, 1. 8 Hz), 7. 14 (2H, dt, J=8. 4, 1. 8 Hz).
8	-N_=0	60/69	2. 20-2. 75 (8H, m). 3. 40 (2H, s), 6. 45- 6. 54 (2H, m), 6. 91- 7. 00 (2H, m).

‡参考例3はDMSO-d₆で測定.

【0051】参考例9

5-(4-アミノベンジル)-2,4-オキサゾリジンジオンの製造:3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(4.50g)およびトリエチルアミン(3.2ml)のアセトニトリル溶液(50ml)に、ベンジルオキシカルボニルクロリド(5.9ml)を氷冷下に加えた後、室温で30分撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。溶媒を減圧下に留去し、残渣を シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (5.61g,74%) を得た。<math>3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (4.88g) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (120ml) に2N水酸化カリウム水溶液 (14m

1)を氷冷下に加えた後、室温で4時間撹拌した。反応 液を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸 エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の 順で洗浄し、乾燥(MgSO4)し、溶媒を減圧下に留去 した。析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、 3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル) -2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20g,90%)を 得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェ ニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20g)お よびトリエチルアミン(8.3ml)のTHF溶液(2 00m1)にクロロ炭酸エチル(4.3m1)を-10℃ で加え、同温度で1時間攪拌した後、アンモニア水溶液 (28%,15m1)を加え、室温で1時間攪拌した。 反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層 は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄 した後、乾燥(MgSO₄) し、溶媒を留去し、3-(4 -ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-エ トキシカルボニルオキシプロパンアミド(5.11g,9 7%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルア ミノフェニル) -2-エトキシカルボニルオキシプロパ ンアミド(4.56g)のアセトニトリル溶液(200 ンデセン(DBU)(3.8ml)を加え、室温で12時 間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、これを酢酸エチ ルに溶解させた。酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶 液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥(MgSO₄) し、溶媒を減圧下に留去した。析出した結晶は沪取した 後、イソプロピルエーテルーへキサン混合溶媒で洗浄 し、5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニ ル)メチルー2,4ーオキサゾリジンジオン(3.66 g,84%)を得た。5-(4-ベンジルオキシカルボ ニルアミノフェニル)メチル-2,4-オキサゾリジン ジオン(3.46g)のエタノール溶液(200ml) に5%パラジウム炭素(0.40g)を加え、水素気流 中30分撹拌した。不溶物を沪別した後、母液を減圧下 に濃縮して、析出した結晶を沪取し、イソプロピルエー テルーヘキサン混合溶媒で洗浄し、標記化合物(2.10 g,100%)を得た。

 1 H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.86(1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.00(1H, dd, J=15.0, 4.4Hz), 5.12(1H, dd, J=5.4, 4.4Hz), 6.47(2H, d, J=8.4Hz), 6.83(2H, d, J=8.4Hz).

【0052】参考例10

2-(4-アミノベンジル)-3.5-ジオキソー1.2.4-オキサジアゾリジンの製造: N-ヒドロキシー4-ニトロベンジルアミン(3.03g)、酢酸(9ml)および水(18ml)の混合液に、シアン酸カリウム(7.85g)の水溶液(18ml)を滴下して、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄した

後、乾燥(MgSO4)し、濃縮して、NーヒドロキシーNー(4ーニトロベンジル)尿素(2.5g,66%)を得た。NーヒドロキシーNー(4ーニトロベンジル)尿素(2.5g)、クロロ炭酸エチル(1.93g)、THF(50ml)および水(100ml)の溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)を加え、一晩加熱湿流した。反応液を酢酸エチルにあけ、有機層を分取の後、水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO4)し、減圧下に濃縮し、析出した結晶を戸取してイソプロピルエーテルで洗浄し、2ー(4ーニトロベンジル)ー3,5ージオキソー1、2、4ーオキサジアゾリジンを得た。これをエタノール(100ml)に溶解させた溶液に、5%パラジウム炭素(0.3g)を添加し、水素気流中にて水素添加して、標記化合物(0.63g,17%)を得た。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.34(2H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4), 7.75(2H, d, J=8.4).

【0053】参考例11

2-(4-アミノベンジル)-1,1-ジオキソテトラ ヒドロ-2H-1-イソチアゾールの製造: 4-ニトロ ベンジルアミン塩酸塩 (5.00g) およびトリエチル アミン (5.37g) のDMF溶液 (30ml) に、氷 冷下3-クロロプロピルスルホニルクロリド(4.69 g)を加え、室温で8時間撹拌した後、反応液を水にあ け、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食 塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO4)後、減圧下に溶媒を 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:5) で精製し、N-(3 -クロロプロピルスルホニル)-4-ニトロベンジルア ミンを得た(2.00g,26%)。N-(3-クロロプ ロピルスルホニル) - 4 - ニトロベンジルアミン(2. OOg)のTHF溶液(40ml)に氷冷下、水素化ナ トリウム(0.30g)を加え、室温で8時間撹拌した 後、反応液を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢 酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO 4)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1: 1)で精製し、2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロー2H-1-イソチアゾールを得 た(0.27g,15%)。2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチア ゾール(0.27g)のエタノール溶液(50ml)に5% パラジウム炭素 (0.31g) を加え、水素気流中1.5 時間攪拌後、不溶物を沪別し、母液を濃縮し、標記化合 物(0.23g,95%)を得た。

 1 H NMR(CDCl $_3$) δ : 2.28(2H, quintet, J=7.0, 2.0Hz), 3.08(2H, t,J=7.0Hz), 3.19(2H, dd, J=8.0, 7.0Hz), 3.71(2H, brs), 4.06(2H, s), 6.55(2H, dt, J=8.2, 2.6Hz), 7.13(2H, dt, J=8.2, 2.6Hz).

【0054】参考例12

6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸の製造:メチル 2-ブロモ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)プロピオナート(18.3g)、炭酸カリウム(9.18g)とメルカプト酢酸(6.12 m1)のDMF(100m1)溶液を室温で14時間撹拌,不溶物を沪別した後母液を減圧下に濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶かし希塩酸水溶液,飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)の後濃縮し、2-{[1-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]スルファニル}酢酸18.7g(99%)を無色油状物として得た。

 $\{0055\}$ 2- $\{[1-(3,5-ジメトキシベンジル)\}$

-2-メトキシ-2-オキソエチル]スルファニル) 酢 酸(16.5g)のトリフルオロ酢酸(50m1)溶液 に無水トリフルオロ酢酸(50m1)を加え室温で2日 間撹拌した. 反応液は濃縮後酢酸エチルで抽出し飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄)した。溶媒を留去後に得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチ ル-n-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出し、6,8 ージメトキシー5ーオキソー1,2,4,5ーテトラヒ ドロー3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 メチルエ ステル9.5g(61%)を茶色油状物として得た。 【0056】6,8-ジメトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 メチルエステル(8.5g)のジクロロメ タン(200ml)溶液に-78 C冷却下に三臭化ホ ウ素(1Mジクロロメタン溶液,28.7mL)を加え 30分間撹拌した後、反応液を水にあけクロロホルムで 抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化ア ンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgS 〇4)し溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(AcOEt/n-hexane=v/v=1/3)によって精製し 6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カル ボン酸 メチルエステルを無色結晶として3.5g(4) 3%) 得た.

 1 H NMR (CDC $l_{\,3}$) δ :3.18(1H, dd, J=15.0, 5.2 Hz), 3.32–3.54(2H, m), 3.71(1H, dd, J=11.8, 5.2 Hz), 3.80(3H, s), 3.84(3H, s), 4.07–4.17(1H, m), 6.3 4(1H, d, J=2.6 Hz), 6.41(1H, d, J=2.6 Hz).

【0057】6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 メチルエステル(1.0g),2 N水酸化カリウム水溶液(4ml),THF(30ml)の混合溶液を70 Cで2時間撹拌した後希塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液は塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MSO4)し溶媒を留去した。残留油状物を酢酸エチルとイソプロピルエ

ーテルから結晶化させ標記化合物 0.78g(82%)を茶褐色結晶として得た。

¹H NMR(CDC1₃) δ :3.24-3.52(3H, m), 3.73(1 H, dd, J=10.4, 5.6 Hz), 3.82(3H, s), 4.11-4.20(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.2 Hz), 6.53(1H, d, J=2.2 Hz), 12.85(1H, s).

【0058】実施例1

(2R,4S)-N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリ ジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テ トラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー 5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド の製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラ ヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3ーベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.2) 8g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(0.233g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.288g)、および1-ヒドロキシベンゾトリア ゾール(HOBt)(0.162g)のN,N-ジメチルホ ルムアミド(DMF)(10mL)の混合溶液を室温で14 時間攪拌した後、クロロホルム(50mL)に希釈し、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽 和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSО4)し、溶媒を留 去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製 し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理 して無色結晶を得た。酢酸エチルーイソプロピルエーテ ルで洗浄し、標記化合物(0.47g,47%)を得た。 融点139-144℃。

【0059】実施例2

(2R,4S)-N-[4-(ヒダントイン-3-イル) **メチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,** 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5 - 7 - 7 - 7, 8 -メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベン ゾチエピン-2-カルボン酸(0.40g)、3-(4 -アミノベンジル) ヒダントイン(0.233g)、1 -エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボ ジイミド塩酸塩(0.288g)およびHOBt(0.1 62g)のDMF(10mL)の混合溶液を室温で14時 間攪拌した後、クロロホルム(50mL)に希釈し、飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和 食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO4)し、溶媒を留去 した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製 し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理 して無色結晶を得た。酢酸エチルーイソプロピルエーテ ルで洗浄し、標記化合物(0.47g,47%)を得た。 融点139-144℃。

【0060】実施例3

(2R,4S)-N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリ

 $yy - 3 - 4\mu y + \mu$) $y = 2\mu - 1, 2, 4, 5 - \pi$ トラヒドロー7,8ーメチレンジオキシー4ーメチルー 5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド の製造: (2R,4S) - (-) -1,2,4,5-テトラ ヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.5 89g)、3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオ キソチアゾリジン(0.470g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.805g)、およびHOBt (0.426g)のD MF(30mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した 後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸 エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO4) し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。ヘキサンー イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.88 g,86%)を得た。融点232-235℃。

【0061】実施例4 (2R,4S)-N-[4-(4-モルホリニルメチ $[\nu]$ $[\nu]$ メチレンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベン ゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:(2R,4 チレンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベンゾ チエピン-2-カルボン酸(0.400g)、4-(4 ーアミノベンジル)モルホリン(0.290g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ イミド塩酸塩(0.550g)およびおよびHOBt (0.290g)のDMF(15mL)の混合溶液を室温 で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチ ルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgS 〇4)し,溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。ヘキサ ンーイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0. 55g,85%)を得た。融点172-174℃。

(2R,4S)-N-[4-[(2,6-ジオキソ-1- ピペリジニルメチル) フェニル]-1,2,4,5-テトラ ヒドロ-7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5ーオキソー3-ベンゾチエピンー2-カルボキサミドの製造: <math>(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピンー2-カルボン酸(0.330g)、1-(4-アミノベンジル)グルタルイミド塩酸塩(0.300g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g)およびHOBt(0.240g)のDMF(20mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩

【0062】実施例5

水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.465g,82%)を得た。融点205-208℃。

【0063】実施例6

 $-3-4\nu \times 5\nu$) $7 \times 5\nu$ -1,2,4,5-5ヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3ーベンゾチエピンー2ーカルボキサミドの製 造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒド ロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキ ソー3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.302) g)、3-(4-アミノベンジル)-1-メチルヒダン トイン(0.213g)、1-エチル-3-(3-ジメ チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.22 8g)およびHOBt (0.160g)のDMF(6m L)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1 N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和 食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO4)し、溶媒を留去 し残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗 浄し、標記化合物(0.42g,81%)を得た。融点2 28-230℃.

【0064】実施例7

_(2R,4S) - N - [4 - (2,4 - ジオキソオキサゾ リジン-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8ーメチレンジオキシー4ーメチル -5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミ ドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.320g)、1 - (4-アミノベンジル) – 2,4-ジオキソオキサゾ リジン(0.215g)、1-エチル-3-(3-ジメ チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.23 9g)およびHOBt (0.169g)のDMF(20m L)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ、析出した結晶を、水、飽和炭酸水素ナト リウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテ ルの順に洗浄し、標記化合物(0.380g,78%)を 得た。融点240-242℃。

【0065】実施例8

(2R,4S) -N-[4-(スクシンイミドメチル) フェニル] -1,2,4,5- テトラヒドロ-7,8- メチレンジオキシ-4- メチル-5- オキソ-3- ベンゾチエピン-2- カルボキサミドの製造: (2R,4S)- (-)-1,2,4,5- テトラヒドロ-7,8- メチレンジオキシ-4- メチル-5- オキソ-3- ベンゾチエピン-2- カルボン酸 (0.70g)、1-(4- アミノベンジル) スクシンイミド (0.51g)、1- エチル-3- (3- ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

塩酸塩(0.37g)、およびHOBt(0.58g)のDMF(20mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ、析出した結晶を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテルの順に洗浄し沪取した。クロロホルムーエタノールから再結晶し、標記化合物(0.93g,80%)を得た。融点232-233℃。

【0066】実施例9

(2R,4S)-N-[4-(2-オキサゾリドン-3 ロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキ ソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: 7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー 3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.400 g)、3-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリド ン(0.279g)、1-エチル-3-(3-ジメチル)アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩(0.307 g) およびHOBt (0.217g)のDMF(6mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50m L)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗 浄後、乾燥(MgSO4)し、溶媒を留去し、残留する結 晶を沪取した。テトラヒドロフラン (THF) - 酢酸エ チルから再結晶し、標記化合物(0.25g,38%)を 得た。融点231-233℃。

【0067】実施例10

(2R, 4S) - N - [4 - (2, 4 - i)]リジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチル -5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミ ドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テト ラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5 -オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0. 400g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン(0.300g)、1-エチルー 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩 酸塩(0.550g)、およびHOBt(0.290g) のDMF(20mL)の混合溶液を室温で14時間撹拌し た後、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。 酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgS 〇4)し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。イソ プロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.636g, 95%)を得た。融点164-166℃。

【0068】実施例11

(2R,4S) -N-[4-(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イルメチル) フェニル] -1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキ シ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2 -カルボキサミドの製造: (2R,4S) - (-) - 1, 2,4,5 - + トラヒドロ-7,8 - + メチレンジオキシー 4 - + メチルー5 - + オキソー3 - + ベンゾチエピンー2 - + ルボン酸 (0.28g)、2 - (4 - + アミノベンジル) - + - + - + - + 3 - + (+ - +

【0069】実施例12

(2R, 4S) - N - [4 - (1, 1 - 3)]**|ドロー2H-1-イソチアゾール-2-イルメチル)フ**| x=1,2,4,5-7ンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベンゾチエ ピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-) -1, 2, 4, 5 -7, 8 -1メチルー5ーオキソー3ーベンゾチエピンー2ーカルボ ン酸(0.28g)、2-(4-アミノベンジル)-1, 1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール (0.210g)、1-エチル-3-(3-ジメチルア ミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.207g) およびHOBt (0.141g)のDMF(10mL)の 混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄 後、乾燥(MgSО₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶 を沪取した。酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、標記 化合物(0.29g,66%)を得た。融点215-21 7℃.

【0070】実施例13

(2R,4S) -N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1,2,4,5- -7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピンー2ーカルボン酸(0.28g)、1-(4-アミノベンジル)ピロリジン(0.194g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383g)およびHOBt(0.203g)のDMF(10mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO4)し、溶媒を留去し、

残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.29g,66%) を得た。融点 18 6 -188 ℃。

【0071】実施例14

(2R,4S)-N-[4-(1-ピペリジニルメチ ル) フェニル] -1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベン ゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4) S) - (-) - 1, 2, 4, 5 - 7, 7, 7, 8 - 7, 8チレンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベンゾ チエピン-2-カルボン酸(0.28g)、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン(0.190g)、1-エ チルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ ミド塩酸塩 (0.383g) およびHOBt (0.203 g)のDMF(15mL)の混合溶液を室温で14時間攪 拌した後、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し た。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶 媒を留去し、残留する結晶を沪取した。イソプロピルエ ーテルで洗浄し、標記化合物(O.38g,83%)を得 た。融点162-165℃。

【0072】実施例15

(2R,4S)-N-メチル-N-[4-(4-モルホ リニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒド ロー7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキ ソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: 7,8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー 3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.281 g)、DMF(3滴)のテトラヒドロフラン(THF) 溶液(10mL)に氷冷下塩化オキサリル(0.13m し)を加え1時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残査 をTHF(10mL)に溶かした溶液に、4-(4-メ チルアミノベンジル)モルホリン(0.203g)およ びトリエチルアミン(0.28mL)を加え室温で3時 間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル 層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の 順に洗浄後、乾燥(MgSO4)し、溶媒を留去した。残 査はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ク ロロホルム-酢酸エチルーメタノール(10:10: 1. v/v/v)で溶出し、標記化合物(0.42g,8 9%)を得た。融点162-165℃。

【0073】実施例16

(2R,4S) -N-[4-(1,3-4)] -N-[4-(1,

g)、1-(4-T)</-2 (0.295g)、1-T+V-3-(3-3) (0.295g)、1-T+V-3-(3-3) (3.2) およびロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.305g)およびHOBt(0.21g)のDMF(6mL)の混合溶液を室温で24時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO $_4$)し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。テトラヒドロフランーイソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物(0.41g,59%)を得た。融点179-181 $\mathbb C$ 。

【0074】実施例17

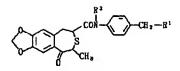
(2R,4S)-N-[4-(4-チオモルホリニルメ{_} チル)フェニル]-1,2,4,5-ナトラヒドロー7,8 -メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベ ンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:(2R,4 S) -(-)-1,2,4,5-r+7+7+7+8-xチレンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベンゾ チエピン-2-カルボン酸(0.405g)、1-(4 -アミノベンジル)チオモルホリン(0.313g)、 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル ボジイミド塩酸塩(0.307g) およびHOBt(0. 21g) のDMF(12mL)の混合溶液を室温で16時 間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出 した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO4)し、溶 媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢酸エチルーイ ソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物(0.44 g,65%)を得た。融点204-206℃。

【0075】実施例18

(2R,4S)-N-[4-(4-オキソー1-ピペリ ジニル) フェニル] ー1,2,4,5ーテトラヒドロー7, 8-メチレンジオキシー4-メチルー5-オキソー3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5 - 7 - 7 - 7, 8 -メチレンジオキシー4ーメチルー5ーオキソー3ーベン ゾチエピン-2-カルボン酸(0.433g)、1-(4-アミノベンジル)-4-オキソピペリジン(0. 39g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ ピル)カルボジイミド塩酸塩(0.37g)およびHO Bt (0.26g)のDMF(10mL)の混合溶液を室 温で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ、酢酸 エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリ ウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(Mg S〇4)し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢 酸エチルーヘキサンで再結晶し、標記化合物(0.19 g,23%)を得た。融点199-201℃。

【0076】上記実施例1~18で得られた化合物の構造を、次の[表2]に示す。

【表2】



実施例 番号	Ra.	R,	実施例 番号	R²	R1	実施例 番号	R²	R1
1	H	HAN	7	H		13	a	<u>-</u>
2	В	-1 NH	8	H	-1	14	Ħ	-1()
з	Н		9	н	-1	15	CH ₃	
4	Н	-100	10	H	AH AH	16	Ħ	- N S
5	H	->>	11	H		17	п	-N_s
6	н	_√\\\	12	Н		18	H	-N ◯ =0

【0077】実施例19

N-[4-[(2, 4-i)]+1, 3-i]-5-イル) メチル]フェニル-6-ヒドロキシ-8-メトキシー5ーオキソー1, 2, 4, 5ーテトラヒドロ -3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:6 -ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1,2, 4,5-テトラヒドロー3-ベンゾチエピン-2-カル ボン酸(0.134g)、5-(4-アミノベンジル) -2,4-ジオキソー1,3-チアゾリジン(0.12 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ ル) カルボジイミド塩酸塩(0.192g)のDMF (5mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.10g)を加え室温で14時間撹拌 し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルとTHFの混合液で 抽出した、抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化ア ンモニウム水溶液,飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgS O4) し溶媒を留去し、目的物をO. 16g(69%)得 た。融点131-134℃

【0078】実施例20

実施例1で得られた化合物10mg、ラクトース90mg、微結晶セルロース70mgおよびステアリン酸マグネシウム5mgを混和した後、顆粒化する。これに、ス

テアリン酸マグネシウム5mgを加えて混合し、全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例21

実施例4で得られた化合物10mg、ラクトース35mg、コーンスターチ150mg、微結晶セルロース20mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

【0079】実施例22

実施例10で得られた化合物10mg、イノシット100mg、ベンジルアルコール20mgを全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに注入する。全工程は無菌状態で行なう。

実施例23

実施例11で得られた化合物10mg、ラクトース35mg、コーンスターチ150mg、微結晶セルロース20mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

【0080】試験例1

骨形成促進作用:正常ラットの大腿骨骨髄より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniatopoulosらの方法 [セル ティシュ リサーチ (Cell Tissue Research)、254巻、317貢(1988年)] に従って、7週齢雄性スプラーグ ドウリー (Sprague-Dawley) ラットの大腿骨骨髄より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン(10 $^{-7}$ M)および β -グリセロリン酸(10^{-2} M)を含む α -MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1週間後、confluentに達した初代細胞を、0.25%トリプシン-0.2%EDTA液で処理、回収し、培養皿に 1.6×10^{-4} cells/cm²の細胞密度で継代

した(培養〇日目)。培養2日目から上述の培養液に試験化合物(10-5 M)を添加し、さらに5日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2%Nonidet P-40を加えホモゲナイズし、3000rpmで10分間遠心後の上清を用い、Lowryらの方法[ジャーナルオブ バイオロジカルケミストリー(Journal of Biological Chemistry)、207巻、19貢(1954年)]に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、[表3]に平均値±標準偏差(mean±SE)で表示した。統計処理は、Student's t-testにより行った。

【0081】 【表3】

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性(A ₄₉₃)
実施例番号 1	10-0	0.489±0.050**
実施例番号 4	1.0 -5	0.394±0.036**
実施例番号10	10-6	0.535±0.069**
実施例番号11	10-8	U.399±0.069**
対照	無添加	0.150 ± 0.009

Wean \pm S. E. (n=4), **: p<0.01 vs control (Student's t-test)

【0082】表3から、被検化合物は、優れた骨形成促進作用を有することが分かる。

[0083]

【発明の効果】本発明の化合物またはその塩は、強力な 骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作 用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、 吸収性(特に、経口吸収性)、体内利用性等の臨床上有 用な性質に優れているので、骨疾患や軟骨疾患、たとえ ば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性 関節リウマチ、軟骨が関与する変形性関節炎の予防なら びに治療に有用である。

フロントページの続き		÷		
(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I		(参考)
A 6 1 K 31/42	•	A 6 1 K 31/42		
	601		601	
31/427		31/427		
31/445		31/445		
31/535		31/535		
31/54		31/54		
A 6 1 P 19/00		A 6 1 P 19/00		
CO7D 207/40		C O 7 D 207/40		
211/74		211/74		
211/88		211/88		
233/72		233/72		
263/44		263/44		
271/06		271/06		
277/04		277/04		
495/04	116	495/04	116	